

**Über die kindliche Mißbildungshäufigkeit  
an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen  
in den Jahren 1925—1959**

von

Taghi Seyyedi  
aus Mesched/Iran

1961



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41548813\\_0077](https://archive.org/details/IA41548813_0077)





Aus der Universitäts-Frauenklinik Erlangen  
Direktor: Prof. Dr. R. D y r o f f

---

Über die kindliche Mißbildungshäufigkeit  
an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen  
in den Jahren 1925 - 1959

Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der  
Friedrich-Alexander-Universität  
zu  
Erlangen

Vorgelegt von  
Taghi S e y y e d i  
aus Mesched/Iran

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät  
der Universität Erlangen.



Dekan: Prof. Dr. E. S c h r e c k  
Referent: Priv.-Doz. Dr. J. T h o m a s  
Korreferent: Prof. Dr. R. D y r o f f  
Tag der mündlichen Prüfung: 20.7.1961

Meinen lieben Eltern aus Dankbarkeit gewidmet



## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                       | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A. Einleitung                                                                                         | 4     |
| B. Möglichkeiten der Entstehung kindlicher Mißbildungen                                               | 6     |
| I. Genbedingte Mißbildungen                                                                           | 6     |
| II. Schädigung der Keimzelle oder der Frucht durch exogene Faktoren                                   | 12    |
| 1. Infektionskrankheiten                                                                              | 12    |
| 2. Mangelernährung                                                                                    | 13    |
| 3. Chemische Einwirkungen                                                                             | 13    |
| 4. Strahlenschädigung                                                                                 | 14    |
| 5. Sauerstoffmangel                                                                                   | 17    |
| 6. Endokrine Störung                                                                                  | 19    |
| 7. Gebäralter der Mutter                                                                              | 20    |
| III. Zusammenwirken von exogenen und endogenen Faktoren                                               | 20    |
| C. Unbekannte Ursachen                                                                                | 22    |
| D. Über die Mißbildungshäufigkeit an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen in den Jahren 1955 - 1959 | 22    |
| E. Zusammenfassung                                                                                    | 39    |
| F. Literaturverzeichnis                                                                               | 43    |

## A. Einleitung =====

Schon aus dem griechischen Altertum wurde über menschliche Mißbildungen berichtet, und zwar bei E m p e d o k l e s (444 v. Chr.) und A r i s t o t e l e s (368-322 v. Chr.).

Für den Begriff "Mißbildung" sind verschiedene Definitionen vorgeschlagen worden, es sei nur die von S c h w a l b e angeführt, nach der die Mißbildung "eine während der fetalen Entwicklung zustande gekommene, also angeborene Veränderung der Form eines oder mehrerer Organe, Organsysteme oder des ganzen Körpers ist".

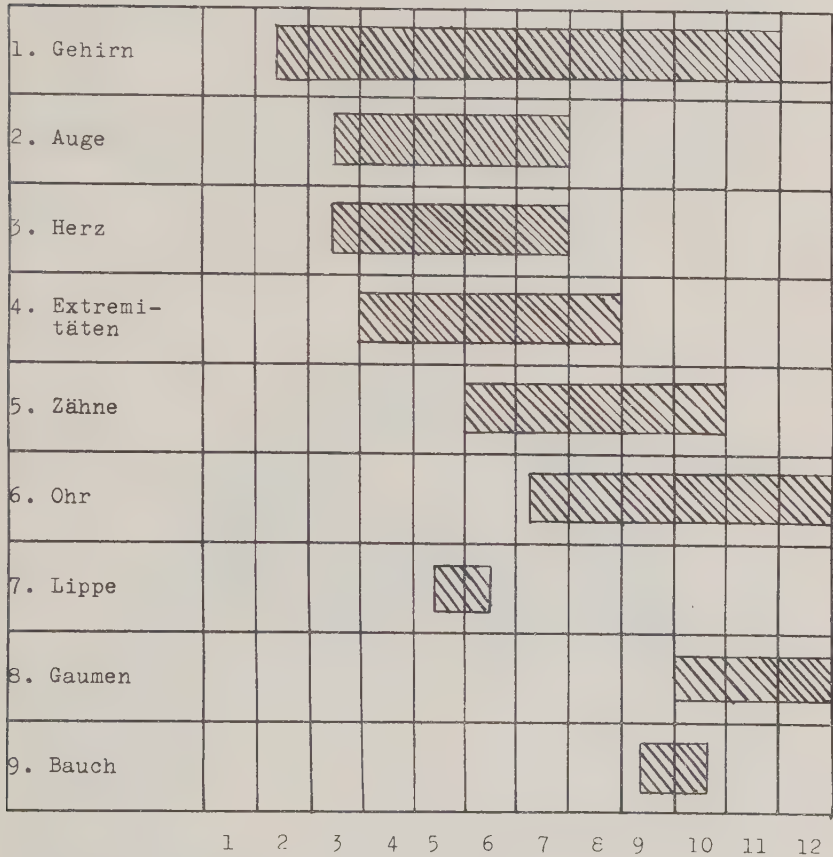
In den vergangenen Jahrzehnten führte man die Mißbildungen fast ausschließlich auf vererbte Genmutationen zurück, doch zieht man in neuerer Zeit immer mehr von außen wirkende Faktoren als Entstehungsursache in Betracht. Diese sollen entweder schon auf die Ei- oder Samenzellen oder nach deren Verschmelzung auf den sich entwickelnden Embryo schädigend einwirken.

Klinische Erfahrungen wie auch experimentelle Studien an niederen Tieren, Kalt- und Warmblütlern haben unser Wissen während der letzten 20 Jahre hierüber erheblich erweitert. Aus diesen Untersuchungen konnte geschlossen werden, daß die Entstehung von Mißbildungen an ganz bestimmte Zeitabschnitte der Fruchtentwicklung gebunden ist (Phasenspezifität), beim Menschen an die ersten drei Monate, in denen im wesentlichen die Organogenese abläuft.

Weiterhin wurde festgestellt, daß die Störungen der Organbildung zu einem bestimmten Zeitpunkt innerhalb der ersten drei Monate erfolgt (Organspezifität). B o u r p u i n wertete als erster diese Ergebnisse in Form eines Zeitplanes (Abb. 1) aus.

Abb. 1

Determinationszeit der einzelnen Organe in Wochen  
( nach B i c k e n b a c h )





täten. Die echten Erbkleiden sollen an dieser Stelle keine weitere Besprechung erfahren.

Unter Chromosomenaberrationen verstehen wir Abweichungen von der normalen Chromosomenzahl.

Im Jahre 1956 wurde auf dem Internationalen Kongreß für Humangenetik in Kopenhagen von englischen und schwedischen Forschern ( F o r d u. H a m e r t o n sowie T j i o u. L e v a n ) bekanntgegeben, daß die Zahl der menschlichen Chromosomen nicht 48 beträgt, wie bisher allgemein angenommen worden war, sondern nur 46, nämlich 44 Autosomen und 2 Geschlechtschromosomen. Gleichzeitig demonstrierten die Autoren die eindrucksvollen Präparate, die alles übertrafen, was man bisher auf dem Gebiet der Darstellung menschlicher Chromosomen kannte.

Tabelle I

Der Chromosomensatz bei normalen Individuen und bei trisomalen und monosomalen Zuständen ( nach L e n z ).

|                                     | Autosomen | Geschlechts-Chromosomen | Zusammen |
|-------------------------------------|-----------|-------------------------|----------|
| Normal männlich                     | 2 x 22    | XY                      | 46       |
| Normal weiblich                     | 2 x 22    | XX                      | 46       |
| Klinefelter-Syndrom                 | 2 x 22    | XXY                     | 47       |
| Turner-Syndrom                      | 2 x 22    | X                       | 45       |
| Mongolismus                         | 2 x 22+1  | XY od. XX               | 47       |
| Mongolismus mit Klinefelter-Syndrom | 2 x 22+1  | XXY                     | 48       |

Inzwischen sind nun diese Befunde von anderer Seite bestätigt worden.

Im Januar 1959 erschien die erste Publikation ( J a c o b s u. S t r o n g ) über eine abnorme Chromosomenzahl bei einem Patienten mit kleinen Hoden, Gynäkomastie, spärlichem Bartwuchs, hoher Stimme, extrem hyalinisierten und atrophischen Tubuli seminiferi und Chromatin-positiven Leukozyten und Mundschleimhautepithelien, also einem typischen Klinefelter-Syndrom. Die Knochenmarkskulturen dieses Patienten zeigten 47 anstatt 46 Chromosomen. Die beiden Eltern des Patienten wiesen, ebenso wie 100 andere gesunde Personen, deren Chromosomenzahl von derselben Forschergruppe bestimmt wurde, die normale Anzahl von 46 Chromosomen auf.

F o r d hat bei 7 weiteren Fällen von Klinefelter-Syndrom bestätigen können, daß ein überzähliges Chromosom vorhanden ist. Das gleiche Ergebnis erzielten B e r g m a n n und R e i t a l n im genetischen Institut in Lund an Zellkulturen eines Klinefelter-Patienten. Mit größter Wahrscheinlichkeit kann also angenommen werden, daß die Klinefelter-Patienten ein überzähliges Geschlechtschromosom, und zwar die genetische Konstitution (XXY), besitzen.

Im Februar 1959 wurde aus Paris bekannt ( L e j e u n e , G a u t i e r und T u r p i n ), daß auch bei Mongoloiden in 9 Fällen übereinstimmend die abnorme Zahl von 47 Chromosomen in Fibroblastenkulturen gefunden wurde, während 6 normale Kinder und 2 Kinder mit andersartigen Mißbildungen nur 46 Chromosomen aufwiesen. In Schottland konnten die Ergebnisse der französischen Autoren an Knochenmarkskulturen von 6 Mongoloiden bestätigt werden ( J a c o b s , B a i k i e , B r o w n und S t r o n g ). P e n r o s e in London hatte nun einen Mongoloiden, der gleichzeitig die klinischen und histologischen Merkmale des Klinefelter-Syndroms zeigte und Chromatin-positive Haut- und Schleimhautzellen sowie Leukozyten mit Drumsticks aufwies. Von diesem Patienten wurden Knochen-

markskulturen angelegt, und der Chromosomensatz analysiert. Tatsächlich fanden sich zwei überzählige Chromosomen. Die Ätiologie des Mongolismus kann somit als geklärt gelten. Die Tatsache, daß von eineiigen Zwillingen niemals nur ein einziger mongoloid ist, findet jetzt eine überzeugende Erklärung (Allen und Baroff sowie Nicola und Negro). Es ist nun nicht mehr notwendig, auf die Hypothese einer Schädigung des Eiplasmas zurückzugreifen, und es wird auch verständlich, warum der Mongolismus fast immer nur sporadisch auftritt.

Mongoloide von männlichem Geschlecht scheinen immer unfruchtbar zu sein und können deshalb die Chromosomenanomalie nicht an ihre Kinder weitergeben. Jedenfalls ist noch nie ein von einem mongoloiden Mann gezeugtes Kind beobachtet worden (Oster). Unter den 7 Kindern mongoloider Mütter, die bisher bekannt geworden sind, waren 2 ebenfalls mongoloid (Lelong, Borniche, Kreisler und Bandy sowie Rehn und Thomas; Sawyer und Shafter).

Das Beispiel des Mongolismus ist noch aus zwei weiteren Gründen bemerkenswert. Erstens weist es darauf hin, daß die Abhängigkeit einer Mißbildung vom Alter der Mutter nicht immer durch intrauterine Milieueinflüsse des alternden mütterlichen Organismus erklärt werden muß, sondern daß offenbar auch Anomalien im Verteilungsmechanismus der Chromosomen in der Reifungsteilung der Keimzellen vom Alter der Mutter abhängig sein können. Zweitens zeigt uns das Beispiel des Mongolismus, wie schwierig das Problem der embryopathischen Ursachen einer Mißbildung zu differenzieren und gütig aufzuklären ist. Die Bezeichnung Mongolismus, die auf Längdon-Down zurückgeht, beruht auf den falschen Vorstellungen der damaligen Zeit von rassischem Atavismus; sie ist unrichtig. Lenz schlägt daher vor, eher von einem trisomalen dysmorphen Schwachsinn zu sprechen.

Die Häufigkeit von Mongolismus und Klinefelter-Syndrom

liegt in der gleichen Größenordnung von 2 - 3 ‰ ( Moore sowie Oster ). Ein weiteres Syndrom, dessen Ätiologie durch die neuen Chromosomenkenntnisse geklärt werden konnte, ist das Ullrich-Turner-Syndrom.

Während Mongolismus und Klinefelter-Syndrom als trisomale Zustände definiert werden können, bei denen ein Chromosom zusätzlich vorhanden ist, so daß die Gesamtzahl  $47 = 2 \times 23 + 1$  beträgt, kann das Turner-Syndrom als monosomaler Zustand bezeichnet werden, bei dem ein Chromosom fehlt, so daß sich die Formel  $2 \times 23 - 1 = 45$  ergibt. Es sind bisher jedoch erst 7 Fälle analysiert worden.

Das fehlende Chromosom beim Turner-Syndrom ist höchstwahrscheinlich ein Geschlechtschromosom. Es ist nämlich nur ein einziges X-Chromosom vorhanden, dem weder ein zweites X-Chromosom noch ein Y-Chromosom zugesellt ist. Für die Biologie und Pathologie der Geschlechtsunterschiede sind diese neuen Befunde auch in sofern von allergrößter Bedeutung, als sie aufzeigen, daß die Ausbildung männlicher Gonaden beim Menschen in erster Linie vom Y-Chromosom abhängt. Ohne Rücksicht darauf, ob ein oder zwei X-Chromosomen vorhanden sind, werden bei Vorhandensein des Y-Chromosoms männliche Patienten und ohne Rücksicht auf die Einzahl der Zweizahl des X-Chromosoms werden bei Fehlen des Y-Chromosoms keine männlichen Gonaden gebildet, männlich beim Ullrich-Turner-Syndrom und bei der normalen Frau.

Die dem Ullrich-Turner-Syndrom analogen XO-Mäuse sprechen dafür, daß dieser geschlechtsbestimmende Mechanismus bei Säugetieren ganz allgemein verbreitet ist ( Russell, Russell und Gower sowie Welshons und Russell ). Die Chromosomenstudien beim Ullrich-Turner-Syndrom und beim Klinefelter-Syndrom haben gezeigt, daß der Chromatinbefund an den Zellkernen der Haut und Mundschleimhaut und an den Leukozyten von der Ein- und Zweizahl des X-Chromosoms abhängt. Individuen mit zwei X-Chromosomen sind Chromatin-positiv, Individuen mit einem

X-Chromosom Chromatin-negativ. Wenn alle Patienten mit Ullrich-Turner-Syndrom die Chromosomen-Konstitution XO hätten, dann müßten sie ohne Ausnahme Chromatin-negativ sein.

Mongolismus und Klinefelter-Syndrom scheinen ihre Entstehung einer Non-disjunction, also einem Nicht-Auseinander-treten eines Chromosomenpaares in der ersten meiotischen Teilung einer Eizelle zu verdanken.

Beim Ullrich-Turner-Syndrom wäre eine derartige Entstehung zunächst ebenfalls denkbar.

Bei einer Non-disjunction gerät nämlich in eine Tochterzelle ein Chromosom zuviel, in die andere Tochterzelle aber ein Chromosom zu wenig. Außer der Mosaiknatur des Ullrich-Turner-Syndrom spricht aber noch ein weiterer Befund gegen die Entstehung aus mütterlichen Eiern ohne Geschlechtschromosom ( L e n z ).

Es sind eine Reihe von rotgrünblinden Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom beobachtet worden, deren Väter normal farbenrichtig waren, die aber von der mütterlichen Seite her mit der Anlage zur Rotgrünblindheit belastet waren.

Diese Patientinnen müssen also ihr Gen für Rotgrünblindheit mit dem mütterlichen X-Chromosom erhalten haben. Wenn sie durch einen Chromosomenverlust entstanden sind, der bereits in einer Keimzelle vorhanden war, so muß es die väterliche Keimzelle gewesen sein. Nach L e n z wäre es aber auch denkbar und mit der Mosaiknatur der Ullrich-Turner-Patienten besser zu vereinbaren, daß der Chromosomenverlust immer erst nach der Befruchtung eintritt. Das Alter der Eltern ist für die Häufigkeit des Ullrich-Turner-Syndroms im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Mongolismus und beim Klinefelter-Syndrom ohne Bedeutung.

## II. Schädigung der Keimzelle oder der Frucht durch exogene Faktoren

Die Tatsache, daß die Mißbildungen allein durch exogene Einflüsse entstehen können, ist innerhalb der letzten 15 - 20 Jahre in zunehmendem Maße erforscht und bekannt geworden.

Um hier einigermaßen gültige Aussagen treffen zu können, sind wir 1. auf großangelegte Tierversuche angewiesen, wie sie unter anderem von I n g a l l s , B ü c h n e r und seiner Schule durchgeführt wurden, und 2. beim Menschen auf klinische Befunde, die uns die Natur mehr oder weniger zufällig bietet und die nach den verschiedensten Gesichtspunkten auswertbar erscheinen. Nicht immer werden die daraus gezogenen Vermutungen und Schlüsse volle Gültigkeit beanspruchen können, dennoch vermögen sie zumindest einen gewissen Einblick zu geben in das Geschehen der menschlichen Teratogenese.

### 1. Infektionskrankheiten:

Nach einer Röttelepidemie im Jahre 1940 - 1941 stellte der australische Ophthalmologe G r e g g an Neugeborenen die pathologische Trias: Mikrocephalie, Katarakt, Taubheit fest, dazu können sich Herzfehler und neurologische Ausfälle (Ataxie) gesellen. Die Mütter dieser Kinder waren in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten an Röteln erkrankt. Später stellte man fest, daß Entwicklungsdefekte auch eine Folge anderer Viruserkrankungen wie Masern, Varizellen, Mumps, Poliomyelitis, Hepatitis epidemica und andere in der früheren Schwangerschaft sein können; nach B i c k e n - b a c h in etwa 9 % aller Fälle.

Die Wirkung der Toxoplasmose in der Genese der Embryopathien ist umstritten. H e l l b r ü g g e vertritt die Ansicht, daß die Erreger infolge ihrer Größe erst in einem

späteren Stadium der Schwangerschaft die Placenta passieren können, wie ja auch die *Spirocheta pallida* eine Erkrankung des Feten und nicht des Embryo hervorruft.

Ebenso wird der Listeriose die Fähigkeit abgesprochen, Embryopathien zu erzeugen.

Das von *Nicoll* und *Manceaux* 1908 entdeckte Protozoen-*Toxoplasma gondii* wirkt sich vor allem im Bereich des Zentralnervensystems und seinen Anhangsbilden besonders als Hydro-, Mikro- und Anencephalus aus, jedoch unter Umständen auf alle andere Organe. Der Übertragungsweg von der Mutter auf die Frucht ist noch nicht vollständig geklärt, wahrscheinlich wandert in der Hauptsache der Parasit wie bei der Lues über die Placenta zum Feten.

## 2. Mangelernährung:

Der Einfluß einer Mangeldiät, insbesondere eines Vitaminmangels auf die Entstehung von Mißbildungen wurde u.a. am Schwein und an der Ratte nachgewiesen (*Hale*, *Warkany* und *Pfaltz*). *Giroud* und Mitarbeiter konnten in umfangreichen Versuchen zeigen, daß sowohl ein Mangel als auch eine Überdosis von Vitamin A bei Ratten im vermehrten Maße zu Aborten und Mißbildungen, wie Anencephalie, Spina bifida und Gaumenspalten führen.

## 3. Chemische Einwirkungen:

Über chemische Wirkungen auf den Embryo liegen eine Reihe von Untersuchungen vor. Von chemischen Noxen, durch die man im Tierversuch Mißbildungen erzeugen konnte, seien als wichtigste erwähnt: Äther, Chloroform, Urethan, Lost, Vitafarbstoffe wie Trypanblau, Trypanrot und Lithiumkarmin, Sulfanilamid, Borsäure, Pilocarpin, Magnesiumchlorid usw.

( Stockard , Nachtsheim , Gesenius , Landauer u.a. ). Krone selbst konnte einen Anencephalus beobachten, nachdem die Mutter in der Frühschwangerschaft Chinin-Tabletten in hoher Dosierung zum Zwecke der Abtreibung eingenommen hatte. Sehr aufschlußreich sind auch die verschiedenen Mitteilungen von Murakami über Entwicklungsstörungen bei Mäusen nach intravaginaler und subkutaner Anwendung von antikonzeptionellen Mitteln wie z.B. Phenylquecksilberazetat.

#### 4. Strahlenschädigung:

Schon 1911 wurde eine Keimschädigung durch Röntgenstrahlen von Döderlein und Sellheim erwogen, im allgemeinen aber bezweifelt.

1927 allerdings konnte H. J. Müller an *Drosophila melanogaster* Keimschädigungen nachweisen, so daß man in der Folgezeit der aktinischen Schädigung mehr und mehr Beachtung schenkte. Nach Naujoks unterscheidet man drei Gruppen von Schädigungen:

1. Primäre Fruchtschädigung
2. Primäre Keimschädigung
3. Sekundäre Nachkommensschädigung, hervorgerufen durch mütterliche Organalteration.

Zu 1.: Eine primäre Fruchtschädigung tritt auf bei direkter Bestrahlung des Uterus oder seiner Anhangsorgane während der Schwangerschaft oder durch Streustrahlung bei Bestrahlung anderer Organe des Körpers ebenfalls in der Schwangerschaft.

Zu 2.: Die primäre Keimschädigung ist die nachteilige Beeinflussung der Nachkommenschaft, die aus einer Keimzelle hervorgeht, welche vor der Befruchtung der Bestrahlung ausgesetzt war.

Zu 3.: Eine sekundäre Keimschädigung wäre die Folge einer

Bestrahlung während oder außerhalb der Schwangerschaft, wodurch Uterusmuskulatur, Endometrium, Gefäße und Blut geschädigt werden, so daß das Kind infolge dieser Störungen eine nachteilige Beeinflussung erfahren würde. Die Sterilität tritt nicht sofort nach der Bestrahlung ein, so daß geschädigte Eier noch befruchtet werden und zu einer mißgebildeten Frucht führen.

Die Schädigung der Nachkommenschaft nach einer temporären Sterilisation ist umstritten. Tierversuche sollten als Beweis für eine solche gelten; da sie jedoch an Nichtsäugern durchgeführt waren, schienen sie von zweifelhaftem Wert. Tatsächlich konnte N ü r n b e r g e r und D y r o f f zeigen, daß bei Säugemütern keine Schädigung der Nachkommenschaft bis in die F 6 - Generationen nachzuweisen ist.

Anomalien in der Geschlechtsentwicklung sind eine Folge von Mutationen der chromosomalen Erbsubstanz. Man unterscheidet drei Mutationstypen:

1. Genomutation: Verminderung oder Vermehrung der Chromosomenzahl.
2. Chromosomenmutation: Änderungen oder Umgruppierungen innerhalb eines Chromosoms.
3. Genmutation: Änderung des einzelnen Gens.

Diesen drei Mutationstypen begegnet man bei Anomalien der Geschlechtskonstitutionen. Beachtung verdient vor allem eine Schädigung der Chromosomen. Die Erfahrungen an Kindern von Röntgenologen und Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki haben nicht den sicheren Beweis für eine eingetretene Erbschädigung erbracht. Dagegen findet man bei Männern und Frauen, die bei einer Strahlentherapie eine hohe Gonadendosis erhalten haben ( T u r p i n und L e j e u n e ), eine entsprechende Veränderung des Geschlechtsverhältnisses, so daß man auf totale Mutation des X-Chromosoms schließen kann.

Die genetische Strahlenschädigung ist im Zusammenhang mit der Gesamterfahrung über die Genetik beim Menschen zu

sehen, da die allgemeinen Vererbungsgesetze auch beim Menschen gültig sind und die durch Strahlung verursachten Mutationen sich von spontan auftretenden nicht unterscheiden.

Nach dem augenblicklichen Stand der Kenntnisse über die teratogene Wirksamkeit ionisierender Strahlen unter Einbeziehung der Untersuchungsergebnisse an der Bevölkerung, die unmittelbar Atombombenexplosionen ausgesetzt war, können wir mit K e p p und H o f m a n n folgendes feststellen:

1. Die Fruchtschädigung ist die beim Menschen einzig bewiesene Form der unmittelbaren Schädigung der Nachkommenschaft.
2. Die Erbschädigung muß aber auf Grund der Strahlengenetik, besonders im Hinblick auf die weitgehende Übertragbarkeit der Ergebnisse von Tierversuchen auf den Menschen, wohl ebenfalls als eine gesicherte Form der Schädigung der Nachkommenschaft angesehen werden.

Das Unheimliche dabei ergibt sich aus der Tatsache, daß das strahleninduzierte Individuum selber nicht betroffen und die Wirkung am Körper nicht wahrnehmbar ist.

Die Genschädigungen und deren Übertragung auf die Nachkommenschaft können erst in der Zukunft bemerkbar in Erscheinung treten.

Auf Grund der bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse ist es noch nicht möglich, exakt anzugeben, von welcher Strahlenbelastung ab mit einer schweren Schädigung der Frucht zu rechnen ist. Je früher die Strahlenapplikation in der Schwangerschaft erfolgt und je höher die Dosis, desto größer die Gefahr der Schädigung. Erfolgt die Strahleneinwirkung ausschließlich im ersten Schwangerschaftsmonat, so wird angenommen, daß bereits eine Dosis von 25r - 40r genügt, um embryonale Schäden verursachen zu können. Nach Einwirkung von 40r - 60r wurden sowohl geschädigte als nicht geschädigte Kinder beobachtet.

Dosen von über 60r führten stets zu Aborten oder zu Mißbildungen.

## 5. Sauerstoffmangel:

Schon S t o c k a r d sowie B e c k e r wiesen darauf hin, daß durch Sauerstoffmangel Mißbildungen entstehen können.

Ihre Aussagen erhielten neue Bestätigung durch die eingehenden tierexperimentellen Untersuchungen, vor allem durch B ü c h n e r und seine Mitarbeiter M a u r a t h , R e h n und R ü b s a a m e n , I n g a l l s u.a. Durch diese Experimente war es möglich, phasenspezifisch alle wichtigen Mißbildungen des Menschen durch Sauerstoffmangel an Hühnchen, Mäusen, Ratten und Kaninchen nachzuahmen.

So konnten zum Beispiel B ü c h n e r und Mitarbeiter beim Hühnchen durch Sauerstoffmangel von 3 - 5 Stunden am 1. Tag der Bebrütung die Anencephalie, Spina bifida, Zyklopie und Herzektopie, am 2. - 4. Bebrütungstag bei äußerlich normalen Hühnchen Defekte des Vorhofseptums sowie des Ventrikelseptums des Herzens erzeugen.

Dabei hat sich ergeben, daß der Sauerstoffmangel nicht dadurch wirksam wird, daß er schon vorhandene Strukturen zerstört, sondern daß er phasenspezifisch die weitere Entwicklung mehr oder weniger deutlich unterbricht.

Ein Sauerstoffmangel von nur wenigen Stunden genügt also, um die oxydativen Prozesse der Zellen stark zu hemmen. Eine Hemmung der Oxydation kann aber nicht nur durch einen exogenen Sauerstoffmangel herbeigeführt werden, sondern auch durch Beeinflussung der intermediären oxydativen Vorgänge.

Auch die ersten Entwicklungsphasen der befruchteten Eizelle im jeweiligen Milieu beanspruchen eine erhöhte Aufmerksamkeit. F r i z und M e y gelang es, 1959 am Kaninchen normal befruchtete Eier während ihrer Tubenpassage durch O<sub>2</sub>-Mangel der Muttertiere so zu schädigen, daß etwa der vierte Teil (26,2 %) gar nicht zur Implantation kam.

Weitere 40,5 % wurden zwar implantiert, gingen aber sekundär zugrunde. Nur etwa ein Drittel der Eier vermochte sich normal zu entwickeln.

Noch überzeugendere Ergebnisse zeitigten Versuche mittels schwerer Hypolykämie der Muttertiere sowie gezielter Applikation des Zytostatikum E 39 (Baye r) zur Zeit der Tubenpassage, wonach etwa 95 % der Eier nicht implantiert wurden.

Das menschliche Eibett kann eine optimale bis insuffiziente Beschaffenheit aufweisen, nicht nur im intrauterinen, sondern relativ betrachtet, auch im extrauterinen Milieu.

Es ist abhängig von seiner Anlage, dem Empfängnisalter der Frau, von Erkrankungen, Schädigungen und Überforderungen.

Schädigungen beispielsweise durch forcierte bis in die Muscularis mucosae geführte Abrasionen, zu häufige und zu rasch aufeinanderfolgende Cüretten, durch Verätzung oder Vaporisation der Uterusschleimhaut. Überforderung möglicherweise durch Konzeption aus der ersten oder vielleicht auch zweiten Ovulation nach Schwangerschaften oder Abrasionen. K r o n e fand unter 274 Mißgeburten in 60 % der Fälle vorausgehende Aborte, Abrasionen, Abtreibungsversuche. Auf Nidationsstörungen des Eies und deren Auswirkungen auf die Frucht hat K n ö r r wiederholt hingewiesen.

Der Ort, an dem die Nabelschnur auf der Placenta inseriert, entspricht im Uterus der Stelle der primären Eian-siedlung.

Eine ungenügende Ausbildung des Eibettes kann sich in Abweichungen von der normalen Insertionsstelle der Nabel-schnur und in Bauanomalien der Placenta zu erkennen geben. Der Kontakt des Eies mit dem mütterlichen Kreislauf und die Zottenentwicklung werden dort gefördert, wo ein günstiger Nährboden gefunden wird.

Inseriert die Nabelschnur nicht zentral, sondern rand-ständig oder gar velamentös, so kann angenommen werden, daß am Ort der primären Eieinnistung die Entwicklungsbedingungen

für das Ei ungünstig waren mit entsprechenden Rückwirkungen auf den Keim. R ü b s a a m e n und auch K r o n e stellten fest, daß Randinsertionen der Nabelschnur bei Mißbildungen 3 bis 4 mal so häufig zu beobachten sind wie bei gesunden Neugeborenen. Über Wechselbeziehungen zwischen der Bauform der Placenta, dem Ort der Nabelschnurinsertion und Anomalien im Placentarkreislauf hat kürzlich T h o m a s berichtet.

#### 6. Endokrine Störung:

Ob eine Überdosierung weiblicher Sexualhormone auf die Entwicklung der Frucht ungünstig einwirkt, ist zweifelhaft. Tierversuche ( T ö n d u r y ) lassen dies vermuten, jedoch wurde andererseits bei Menschen nach einer Follikelhormonbehandlung in der Frühschwangerschaft keine angeborene Mißbildung beobachtet.

Gesichert ist die Schädigung durch männliches Hormon, zum Beispiel Methylandrostendiol, wodurch an weiblichen Früchten Zwitterbildungen (Pseudohermaphroditismus femininus) erzeugt werden können. NNR-Hormone sind von besonderer Bedeutung für die Embryonalentwicklung. K a l t e r und F r a s e r konnten durch tägliche Gaben von 2 - 3 mg Cortison vom 4. bis 11. Schwangerschaftstag bei Mäusen innerhalb von 17 Tagen bis zu 100 % Gaumenspalten erzielen.

Die Unterschiede erklären sich aus der verschiedenen Reaktion der verschiedenen Mäusestämme. Eine 31-jährige Mehrgebärende war wegen Morbus-Addison in der Schwangerschaft mit 2 - 3 mal täglich 5 mg Percorten behandelt und anschließend von einem Anencephalus entbunden. Hypothyriose kann schwerste Mißbildungen hervorrufen, worüber eine Reihe von Berichten vorliegen ( M a y e r ).

## 7. Gebäralter der Mutter:

Die Häufigkeit der Mißbildungen steht in Beziehung zum Gebäralter der Frau.

Etwa vom 35. Lebensjahr an und sehr deutlich dann im 5. Dezennium machen sich im Eierstock Rückbildungsvorgänge bemerkbar.

Eine Untersuchung an der I. Univ.-Frauenklinik München ( K l e b a n o w ) ergab innerhalb der Berichtsjahre 1917 bis 1947 eine Mißbildungshäufigkeit von 2,43 % im Alter von über 40 Jahren gegenüber 0,91 % im Alter von 22 - 35 Jahren. Mißbildungen des Zentralnervensystems treten besonders im Alter von über 40 Jahren gehäuft auf. Der unbestrittene Einfluß des Gebäralters der Frau auf den Mongolismus wurde bereits angedeutet. Nach L e n z werden davon die Kinder von Müttern zwischen 40 und 44 Jahren 9 mal häufiger und nach 45 Jahren 13 mal häufiger befallen als in allen jüngeren Altersklassen.

Ob auch dem Alter des Mannes gleichartige Bedeutung zukommt, ist bislang nicht bekannt.

Ein gehäuftes Vorkommen von Letalfaktoren oder Mißbildungen bei Kindern, die von Vätern über 70 Jahren gezeugt wurden, ist bis heute nicht sicher bewiesen ( D o e p f - n e r ).

## III. Zusammenwirken von exogenen und endogenen Faktoren:

Bei der Auswirkung der aufgeführten exogenen Faktoren auf die Entstehung der Mißbildung ist zu berücksichtigen, daß die Reaktion der Frucht von der Erbbeschaffenheit abhängt.

Es zeigte sich, daß Mutationen, die häufig spontan auftreten, durch mutagene Substanzen eine viel größere Steige-

rung erfahren als die an und für sich seltener vorkommenden. So konnte L a n d a u e r durch Versuche mit Insulin oder Borsäure am Haushuhn beweisen, daß die durch irgend einen peristatischen Faktor induzierten Fehlbildungen auch vom Genotypus des Individuums abhängen.

Für Mißbildungen, die durch Zusammenwirken genbedingter und exogener Noxen entstehen, beim Menschen den eindeutigen Beweis zu erbringen, ist sicher schwierig, jedoch sind tierexperimentell hinreichende Tatsachen bekannt geworden, die dies bezeugen.

L a n d a u e r untersuchte beispielsweise im Jahre 1957 die Schwanzlosigkeit beim Haushuhn, die in allen Übergängen als dominante und rezessive Form züchtbar ist und auch als sporadisch auftretende Mißbildung bei verschiedenen Stämmen normaler Hühner in unterschiedlichem Prozentsatz vorkommt. Mittels exogener Noxen wie Insulin, Borsäure und anderen Substanzen konnte er diese an sich erhebliche Schwanzlosigkeit als Phänokopie erzeugen, und zwar umso leichter, je höher der Prozentsatz der sporadischen Schwanzlosigkeit im Stamm auftrat. An Ratten, Mäusen und trächtigen Häsinnen eines Hermelininzuchtstammes gelangen ähnliche Versuche, wie unter anderem D e g e n h a r d t (1959) zeigen konnte.

Es scheint sich hier also um latente Erbanlagen mit geringer Penetranz zu handeln, die sich durch exogene Noxen begünstigt manifestieren.

C. Unbekannte Ursachen  
=====

Neben den in Betracht gezogenen Ursachen ist auch noch mit vielen unbekannten Faktoren zu rechnen.

In den meisten klinischen Fällen ist eine Erklärung für das Zustandekommen der Mißbildungen bisher nicht möglich.

D. Über die Mißbildungshäufigkeit an der Universitäts-Frauen-  
=====

klinik Erlangen in den Jahren 1955 - 1959  
=====

Nach diesem Überblick über die einzelnen Theorien der Entstehungsmöglichkeiten von Mißbildungen, soll zunächst an Hand einer Tabelle eine Übersicht über den Stand der Mißbildungshäufigkeiten an deutschen Kliniken gegeben werden (Tabelle II).

Tabelle II

| Autor und Ort                                | Jahre     | Geburten | Mißbildungen | °/oo |
|----------------------------------------------|-----------|----------|--------------|------|
| Aresin u. Sommer<br>Univ.-Fr.-Kl.<br>Leipzig | 1936-1948 | 43647    | 399          | 9,1  |
| Eichmann u. Gesenius<br>Berlin               | 1911-1950 | 427858   | 2657         | 6,2  |
| Eichmann u. Gesenius<br>Umgebung von Berlin  | 1929-1949 | 47092    | 359          | 7,6  |
| Kühnelt u. Rotter-<br>Pool Berlin            | 1934-1954 | 44291    | 514          | 11,1 |
| Mey<br>Freiburg i.Brsg.                      | 1945-1953 | 12304    | 80           | 6,5  |
| Winter u. Paetz<br>Berlin und Umgebung       | 1950-1956 | 201692   | 1775         | 8,8  |
| Hohlbein<br>Dresden                          | 1921-1958 | 129683   | 738          | 5,7  |

Eine diesbezügliche Aufgliederung der Ergebnisse an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen für die einzelnen Jahre ist in folgender Tabelle III und Abb. 3 dargestellt.

Tabelle III

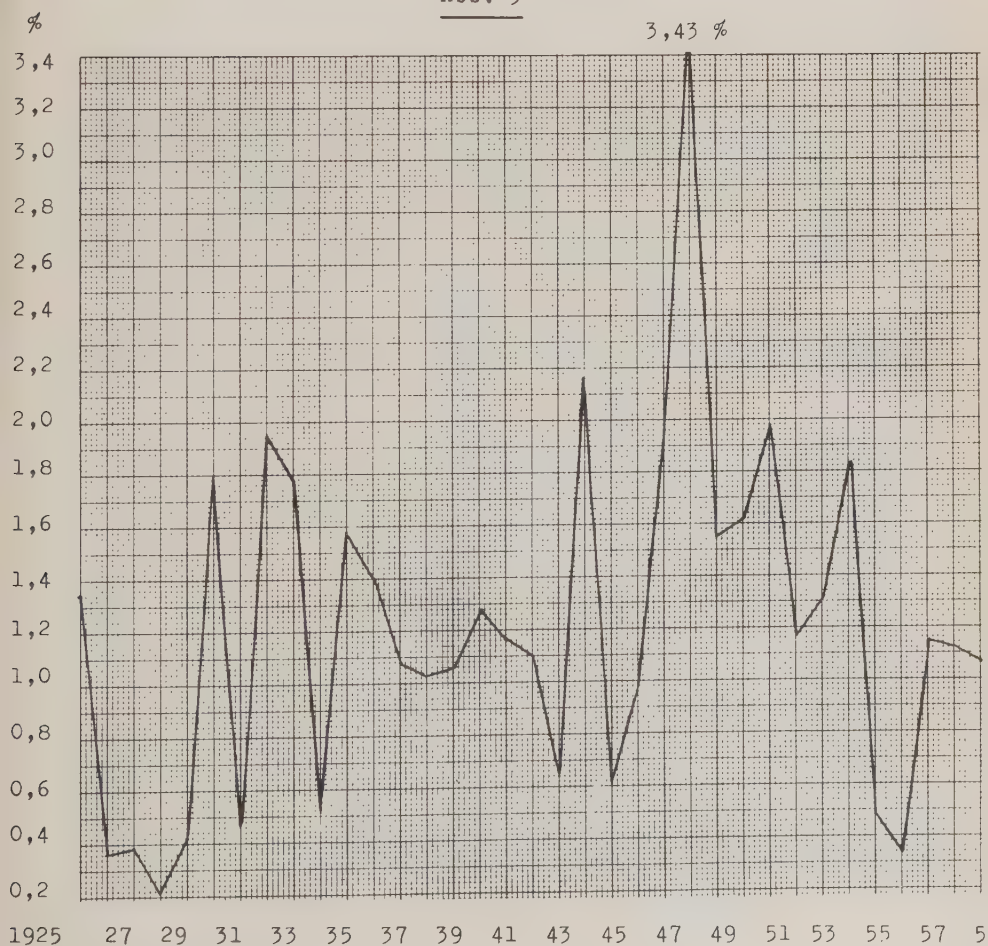
Häufigkeit der Mißbildungen an der Universitäts-Frauenklinik  
Erlangen

| Jahr | Gesamt-<br>Geburten-Zahl | Mißgeburten | %    |
|------|--------------------------|-------------|------|
| 1925 | 534                      | 7           | 1,31 |
| 1926 | 552                      | 2           | 0,36 |
| 1927 | 508                      | 2           | 0,39 |
| 1928 | 466                      | 1           | 0,21 |
| 1929 | 476                      | 2           | 0,41 |
| 1930 | 454                      | 8           | 1,80 |
| 1931 | 416                      | 2           | 0,48 |
| 1932 | 359                      | 7           | 1,94 |
| 1933 | 334                      | 6           | 1,79 |
| 1934 | 391                      | 2           | 0,51 |
| 1935 | 441                      | 7           | 1,58 |
| 1936 | 428                      | 6           | 1,40 |
| 1937 | 457                      | 5           | 1,09 |
| 1938 | 482                      | 5           | 1,03 |
| 1939 | 565                      | 6           | 1,06 |
| 1940 | 546                      | 7           | 1,28 |
| 1941 | 605                      | 7           | 1,15 |
| 1942 | 453                      | 5           | 1,10 |
| 1943 | 619                      | 4           | 0,64 |
| 1944 | 691                      | 15          | 2,17 |
| 1945 | 655                      | 4           | 0,61 |
| 1946 | 951                      | 9           | 0,95 |
| 1947 | 967                      | 19          | 1,96 |
| 1948 | 902                      | 31          | 3,43 |
| 1949 | 771                      | 12          | 1,55 |
| 1950 | 800                      | 13          | 1,62 |
| 1951 | 861                      | 17          | 1,98 |
| 1952 | 937                      | 11          | 1,17 |
| 1953 | 904                      | 12          | 1,33 |
| 1954 | 1043                     | 19          | 1,82 |
| 1955 | 1035                     | 5           | 0,48 |

Tabelle III

| Jahr | Gesamt-<br>Geburten-Zahl | Mißgeburten | %    |
|------|--------------------------|-------------|------|
| 1956 | 1177                     | 4           | 0,34 |
| 1957 | 1326                     | 15          | 1,13 |
| 1958 | 1426                     | 16          | 1,12 |
| 1959 | 1387                     | 15          | 1,08 |

Abb. 3



Aus dieser Tabelle ersehen wir erhebliche Schwankungen der Mißbildungshäufigkeit in den einzelnen Jahren, die in der Hauptsache durch den Fehler der kleinen Zahl bedingt sein dürften. Trotz allem aber ist ein deutlicher Anstieg der Mißbildungsquote in der Nachkriegszeit (1946-1951) zu beobachten mit einem Höchstwert von 3,43 % im Jahre 1948.

Wie die Tabelle IV zeigt, wurden ähnliche Beobachtungen in Berlin, Dresden und Chemnitz gemacht.

Tabelle IV

| Autor und Ort                                                          | Jahre     | Anzahl<br>d.Geb. | Höchstw.d.Mißbildg. |        |       |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------|---------------------|--------|-------|
|                                                                        |           |                  | Jahr                | Häufg. | in %  |
| Nowak 1950<br>Chemnitz                                                 | 1934-1935 | 5346             | 3,4                 | 1949   | 34,4  |
|                                                                        | 1937-1938 | 5346             | 2,6                 |        |       |
|                                                                        | 1945-1949 | 5346             | 24,0                |        |       |
| Aresin u.<br>Sommer 1950<br>Leipzig                                    | 1936-1942 | 28513            | 8,3                 | 1943   | 12,7  |
|                                                                        | 1943-1948 | 14934            | 9,7                 |        |       |
| Klebanow u.<br>Hegnauer 1951<br>München                                | 1917-1941 | 56082            | 9,9                 | 1942   | 21,0  |
|                                                                        | 1942-1947 | 10535            | 15,2                |        |       |
| Eichmann u.<br>Gesenius 1952<br>Berlin                                 | 1925-1939 | 151224           | 4,2                 | 1949   | 12,4  |
|                                                                        | 1940-1945 | 139418           | 5,5                 |        |       |
|                                                                        | 1946-1950 | 104076           | 10,6                |        |       |
| Hohlbein 1952<br>Dresden                                               | 1922-1942 | 28858            | 6,0                 | 1948   | 23,8  |
|                                                                        | 1943-1950 | 11224            | 12,7                |        |       |
| Kühnelt u.<br>Rotter-Pool 1955<br>Berlin (Charité)                     | 1934-1944 | 29315            | 8,7                 | 1948   | 23,8  |
|                                                                        | 1945-1954 | 14972            | 15,8                |        |       |
| Eigene Unter-<br>suchungen<br>(Thomas u.<br>Schmoldt) 1956<br>Erlangen | 1925-1939 | 6863             | 9,9                 | 1948   | 34,13 |
|                                                                        | 1940-1944 | 2913             | 14,7                |        |       |
|                                                                        | 1945-1949 | 4246             | 17,7                |        |       |
|                                                                        | 1950-1954 | 4545             | 11,60               |        |       |
|                                                                        | 1955-1959 | 6351             | 8,60                |        |       |

Tabelle IV

| Autor und Ort            | Jahre     | Anzahl<br>d.Geb. | Höchstw.d.Mißbildg.<br>Häufg. |           |
|--------------------------|-----------|------------------|-------------------------------|-----------|
|                          |           |                  | Jahr                          | in %      |
| Hohlbein 1959<br>Dresden | 1921-1930 | 29054            | 1,57                          |           |
|                          | 1931-1940 | 37066            | 4,68                          |           |
|                          | 1941-1950 | 33465            | 10,42                         | 1948 15,9 |
|                          | 1951-1955 | 14106            | 9,42                          |           |
|                          | 1956-1958 | 7691             | 7,43                          |           |

Eine Aufteilung der von S c h m o l d t und mir beobachteten Mißbildungen in bestimmten Zeitabschnitten, nämlich in Vorkriegs- und Kriegs- sowie früher und später Nachkriegszeit, erbrachte ebenfalls interessante Ergebnisse. (Tabelle V und Abb. 4).

Tabelle V

Mißbildungshäufigkeit an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen  
in den Jahren 1925 - 1959

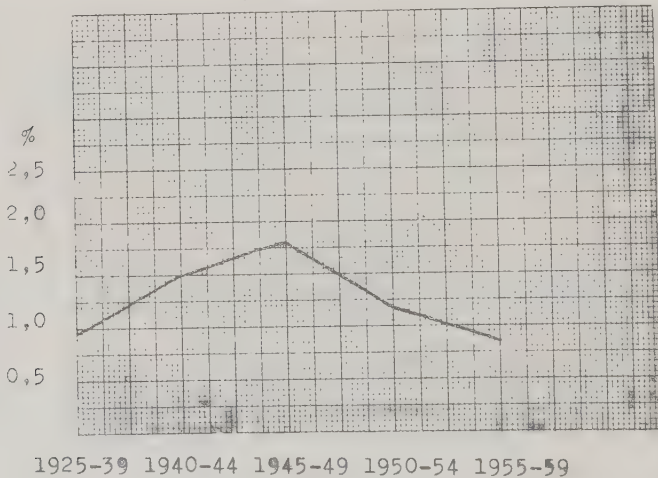
| Zeitraum    | Gesamtgeburtenzahl | Mißbildungen | %    |
|-------------|--------------------|--------------|------|
| 1925 - 1939 | 6863               | 68           | 0,99 |
| 1940 - 1944 | 2913               | 43           | 1,47 |
| 1945 - 1949 | 4246               | 75           | 1,77 |
| 1950 - 1954 | 4545               | 53           | 1,16 |
| 1955 - 1959 | 6351               | 55           | 0,86 |

Wie diese tabellarische Übersicht zeigt, finden sich die

Mißbildungshöchstwerte in den einzelnen Kliniken in der Kriegs- bzw. Nachkriegszeit; während an unserer Klinik in den Jahren 1925 - 1939 bei einer Gesamtgeburtenzahl von 6863 nur 68 Mißbildungen (0,99 %) beobachtet wurden, fanden sich in den Jahren 1945 - 1949 unter der Gesamtgeburtenzahl von 4246 75 Mißbildungen (1,77 %).

Abb. 4

Kurvenmäßige Darstellung der Mißbildungshäufigkeit  
(s. Tab. V)



Seit dem Jahre 1950 ist erneut an unserer Klinik ein Abfall der Mißbildungsquote zu verzeichnen, nämlich in den Jahren 1950 - 1954 unter 4545 53 Mißbildungen (1,16 %) und in den Jahren 1955 - 1959 unter 6351 Geburten 55 Mißbildungen (0,86 %).

Die Mißbildungshäufigkeit in den Jahren 1925 - 1959 ist in Abb. 4 übersichtlich dargestellt.

Die Mißbildungen wurden in folgende Gruppen aufgeteilt:

1. Extremitätenmißbildungen
2. Neuro-ektodermale Mißbildungen, zu denen wir alle Veränderungen des Zentralnervensystems sowie deren Spaltbildungen zählten
5. Spaltbildungen des Gesichts- und Rachenraumes
4. Herz- und Kreislaufmißbildungen
5. Mongolen
6. Alle übrigen Anomalien, wie größere Hämangiome, Mißbildungen innerer Organe und anderer Einzelfälle.

Tabelle VI

Mißbildungsarten an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen  
in den Jahren 1925 - 1959 (relative Werte)

| Zeitraum  | Extremitäten | Neuro-ektodermale | Gesichts-Rachen-spalten | Herz Kreisl. Nabelart. | Mongolen   | Übrige       |
|-----------|--------------|-------------------|-------------------------|------------------------|------------|--------------|
| 1925-1939 | 27<br>39,70% | 15<br>22,05%      | 8<br>11,76%             | -                      | 2<br>2,94% | 21<br>30,68% |
| 1940-1944 | 23<br>53,48% | 9<br>20,9%        | 1<br>2,32%              | -                      | 1<br>2,32% | 11<br>25,58% |
| 1945-1949 | 41<br>54,66% | 13<br>17,33%      | 5<br>6,66%              | -                      | 1<br>1,33% | 28<br>37,33% |
| 1950-1954 | 29<br>54,71% | 29<br>54,71%      | 6<br>11,32%             | -                      | 1<br>1,88% | 16<br>30,16% |

Tabelle VI

| Zeitraum  | Extremi-<br>täten | Neuro-<br>ektoder-<br>male | Gesichts-<br>Rachen-<br>spalten | Herz<br>Kreisl.<br>Nabelart. | Mon-<br>golen | Übrige        |
|-----------|-------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------|---------------|
| 1955-1959 | 10<br>16,67%      | 7<br>11,66%                | 4<br>6,67%                      | 27<br>45,00%                 | 8<br>13,33%   | 4<br>6,67%    |
| 1925-1959 | 130<br>37,46%     | 73<br>21,04%               | 24<br>6,91%                     | -                            | 13<br>3,75%   | 107<br>30,84% |

Zu Tabelle VI ist zu bemerken, daß es sich hierbei nicht um eine absolute, sondern eine relative Häufigkeit handelt, da kombinierte Mißbildungen einzeln aufgezählt wurden.

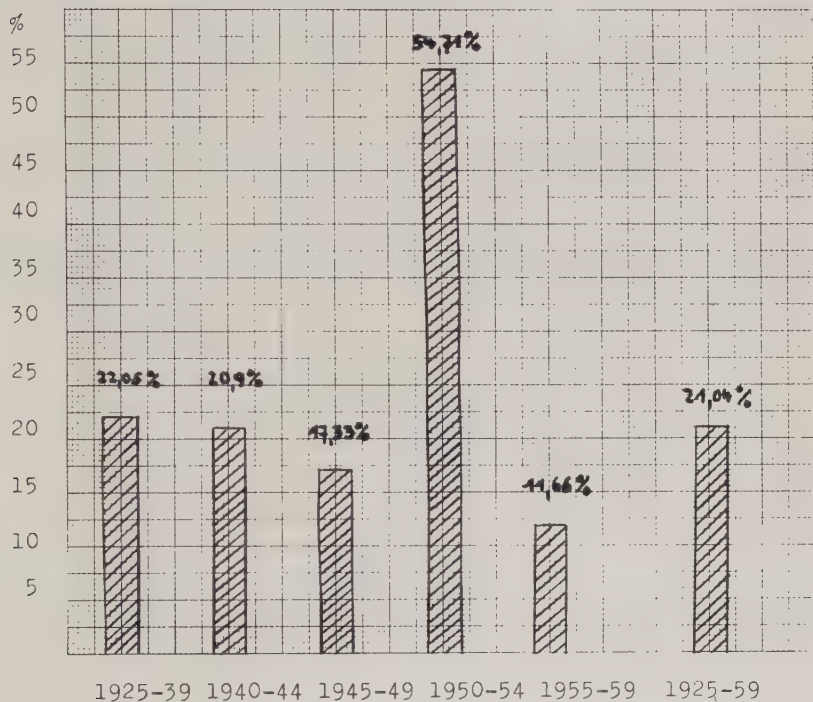
Als häufigste Mißbildungsart wurden Anomalien der Extremitäten festgestellt, und zwar in 37,46 % der gesamten Mißbildungen.

Die neuro-ektodermalen Mißbildungen (73 Fälle) sind mit 21,04 % beteiligt, die Gesichtsspalten (24 Fälle) mit 6,91 % und die Mongolen (13 Fälle) mit 3,75 %.

Die übrigen Mißbildungen (107 Fälle = 30,84 %) entfallen zu einem Großteil auf Mißbildungen des kindlichen Herzens und Kreislaufs, wie die Aufgliederung der Jahre 1955 - 1959 deutlich macht. Hier konnten nicht weniger als 45 % Herz-Kreislaufanomalien festgestellt werden.

Abb. 5

Neuro-ektodermale Mißbildungen an der Universitäts-Frauen-Klinik Erlangen in den Jahren 1925 - 1959 (relative Zahlen)



Ein deutlicher Anstieg der neuro-ektodermalen Mißbildungen innerhalb des Zeitraumes von 1950 - 1954 mit 44,41 % fand in den Jahren 1955 - 1959 mit nur 11,66 % keine Bestätigung mehr.

Auffällig erscheint jedoch in dem zuletzt genannten Zeitraum die Beteiligung der Fälle mit mongoloider Idiotie mit nicht weniger als 13,33 %.

Tabelle VII

| Zeitraum | K i n d e s l a g e |              |               |                |                    |                 |                  | Fußlage    |
|----------|---------------------|--------------|---------------|----------------|--------------------|-----------------|------------------|------------|
|          | I.HhL               | II.HHL       | I.def.<br>VHL | II.def.<br>VHL | I.reine<br>Steißl. | I.Quer-<br>lage | II.Quer-<br>lage |            |
| 1955-59  | 29<br>52,73%        | 16<br>19,09% | 2<br>3,63%    | 1<br>1,82%     | 3<br>5,46%         | 2<br>3,63%      | 1<br>1,82%       | 1<br>1,82% |

Unter den 55 Mißbildungen der Jahre 1955 - 1959 fanden sich 45 (82 %) I. u. II. HHL, 3 Fälle (5,46 %) in I. u. II. def. VHL, 4 Fälle = 7,28 % als Beckenendlage und 3 Fälle = 5,46 % als Querlage.

Tabelle VIII

| Zeitraum  | B l a s e n s p r u n g |             |              |            |
|-----------|-------------------------|-------------|--------------|------------|
|           | vorzeitig               | frühzeitig  | rechtzeitig  | gesprengt  |
| 1955-1959 | 21<br>38,18%            | 9<br>16,36% | 20<br>36,36% | 5<br>9,10% |

Bei den 55 Mißbildungen in den Jahren 1955 - 1959 wurde in 21 Fällen = 48,18 % ein vorzeitiger Blasensprung und in 20 Fällen = 36,36 % ein rechtzeitiger Blasensprung beobachtet, in 5 Fällen = 9,10 % wurde die Blase gesprengt.

Tabelle IX

| Zeitraum  | G e b u r t s d a u e r |              |              |            |            |            |            |
|-----------|-------------------------|--------------|--------------|------------|------------|------------|------------|
|           | 1-5                     | 5-10         | 10-15        | 20-25      | 30-35      | 30-40      | 40-50 Std. |
| 1955-1959 | 12<br>21,82%            | 19<br>34,54% | 13<br>23,63% | 4<br>5,46% | 2<br>7,28% | 1<br>1,82% | 1<br>1,82% |

Die Geburtsdauer betrug in 31 Fällen bis zu 10 Stunden, in weiteren 20 Fällen bis 25 Stunden und in den restlichen 4 Fällen bis zu 50 Stunden.

Die Placentarlösung erfolgte in 47 Fällen (85,45 %) spontan, in 3 Fällen (5,46 %) auf leichten Druck hin.

Der Credésche Handgriff war in 4 Fällen (7,28 %) erforderlich. In einem Fall wurde eine abdominale Schnittentbindung durchgeführt.

Tabelle X

| Zeitraum  | Geburtsarten der Placenta |              |            |                   |
|-----------|---------------------------|--------------|------------|-------------------|
|           | spontan                   | leicht.Druck | Credé      | Sektio caes. abd. |
| 1955-1959 | 47<br>85,45%              | 3<br>5,46%   | 4<br>7,28% | 1<br>1,81%        |

Tabelle XI

| Nabelsch.Insertion | N a b e l s c h n u r a n s a t z  |                                   |                                    |
|--------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
|                    | 1955-1959<br>Normalfälle<br>(6351) | 1955-1959<br>Mißbildungen<br>(55) | 1945-1954<br>Mißbildungen<br>(121) |
| zentral            | 1424<br>22,42%                     | 9<br>16,36%                       | 44<br>36,36%                       |
| median paracentral | 27<br>4,25%                        | 3<br>5,45%                        | 3<br>2,48%                         |
| lateral            | 4214<br>66,35%                     | 33<br>60,00%                      | 56<br>46,28%                       |
| marginal           | 359<br>5,65%                       | 10<br>18,18%                      | 15<br>12,40%                       |
| velamentös         | 84<br>1,32%                        | -<br>-                            | 3<br>2,48%                         |

A d a i r und T h e l a n d e r fanden bei velamentöser bzw. bei marginaler Nabelschnurinsektion mit grosser Regelmäßigkeit ein relativ niedriges Geburtsgewicht des Kindes, wohl als Ausdruck dafür, daß trotz Verlagerung der Zottenentwicklung vom Ort der Eiansiedelung nach der Peripherie die Ernährungslage für die Frucht ungünstig geblieben ist. In diesem Zusammenhang beanspruchen die von R ü b s a a m e n und auch von K r o n e gemachten

Feststellungen, daß Randinsertionen der Nabelschnur bei Mißbildungen 3 - 4 mal so häufig zu beobachten sind wie bei normalen Neugeborenen, Beachtung.

In unserem Material ist unter 6351 Geburten ohne Mißbildungen der marginale Nabelschnuransatz 359 mal (5,65 %) registriert.

Unter den 55 Mißbildungen im gleichen Zeitraum fand sich der marginale Ansatz der Nabelschnur in 10 Fällen (18,18 %).

Unter den 121 Mißbildungen der Jahre 1945 - 1954 war dieser atypische Nabelschnuransatz in 15 Fällen (12,40 %) zu beobachten.

Daraus läßt sich bestätigen, daß der marginale Nabelschnuransatz bei Mißbildungen häufiger zu beobachten ist als bei normalen Kindern, und zwar nach unserem Material etwa 3 mal so häufig.

In 7 Fällen war die Lokalisation der Nabelschnurinsertion im Geburtsjournal nicht vermerkt.

#### Zu Tabelle XII

Bezüglich der placentaren Bauanomalien bei Mißbildungen lassen sich aus unserem Material folgende Ergebnisse ableiten:

Unter den in den Jahren 1955 - 1959 erfolgten 6351 Geburten ohne kindliche Mißbildungen konnten in 126 Fällen (1,98 %) Bauanomalien im Sinne der Placenta bipartita, succenturiata, membranacea und circumvallata registriert werden.

Bei den während des gleichen Zeitraumes beobachteten 55 Mißbildungen fanden sich in 7 Fällen (12,73 %) gleichartige Bauanomalien der Nachgeburten, also etwa 6 mal so häufig wie bei den Placenten normaler Kinder.

Tabelle XII

| Zeitraum                                  | Gesamt-<br>geburtenszahl | Bauanomalien der Placenta |                    |                  |                    |
|-------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------|------------------|--------------------|
|                                           |                          | bipartitia                | succen-<br>turiata | membra-<br>nacea | circum-<br>vallata |
| 1955                                      | 1035                     | 4                         | 11                 | 1                | 11                 |
| 1956                                      | 1177                     | 2                         | 7                  | -                | 10                 |
| 1957                                      | 1326                     | 5                         | 6                  | -                | 18                 |
| 1958                                      | 1426                     | 5                         | 1                  | -                | 13                 |
| 1959                                      | 1387                     | 2                         | 1                  | -                | 29                 |
| 1955-1959<br>Normalfälle<br>(K.Mißbildg.) | 6351                     | 18<br>0,28%               | 26<br>0,40%        | 1<br>0,01%       | 81<br>1,27%        |
| 1955-1959<br>Mißbildg.                    | 55                       | 1<br>1,81%                | 3<br>5,45%         | 1<br>1,81%       | 2<br>3,63%         |

Regressive Veränderungen der Placenta wie Infarktbildungen und Kalkeinlagerungen zeigten, wie die Tabelle XIII nachweist, etwa die gleichen prozentualen Verhältnisse sowohl bei den normalen als auch bei den mißgebildeten Kindern.

Tabelle XIII

| Zeitraum                     | Regressive Veränderungen der Placenta |          |                   |
|------------------------------|---------------------------------------|----------|-------------------|
|                              | Gesamtgeburtenszahl                   | Infarkte | Kalkeinlagerungen |
| 1955                         | 1035                                  | 193      | 295               |
| 1956                         | 1177                                  | 122      | 261               |
| 1957                         | 1326                                  | 195      | 246               |
| 1958                         | 1426                                  | 219      | 288               |
| 1959                         | 1387                                  | 195      | 314               |
| 1955-1959                    | 6351                                  | 924      | 1404              |
| Normalfälle<br>(K.Mißbildg.) |                                       | 14,54%   | 22,89%            |
| 1955-1959                    | 55                                    | 8        | 71                |
| Mißbildg.                    |                                       | 14,54%   | 20,00%            |

Von den 15 Fällen, die sezirt wurden, waren in 5 Fällen äußerliche Mißbildungen nicht zu erkennen; dies zeigt erneut die Wichtigkeit der Sektion eines jeden Kindes, das perinatal ad exitum gekommen ist.

Tabelle XIV

S e k t i o n s b e f u n d

| Lfd.Nr. | Journal-Nr. | Art der Mißbildung                                                                                                                                   |
|---------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | 141/55      | Großer Vorhofkammerscheidenwanddefekt                                                                                                                |
| 2       | 875/57      | Herzvitium mit großem offenem Foramen Ovale                                                                                                          |
| 3       | 912/57      | Fehlbildungen des Gehirns und des Rückenmarkes                                                                                                       |
| 4       | 826/57      | Spina bifida mit Hydromeningocele, Klumpfußbildung der beiden Füße, Atresia ani et recti, Kammerseptumdefekt, Ductus Botalli und Foramen Ovale offen |
| 5       | 756/57      | Transposition der großen Gefäße, offener Ductus Botalli                                                                                              |
| 6       | 1278/57     | Fehlen der rechten Nabelarterie                                                                                                                      |
| 7       | 643/58      | Aortenisthmusstenose                                                                                                                                 |
| 8       | 647/58      | Offener Ductus Botalli, mongoloide Idiotie                                                                                                           |
| 9       | 713/58      | Multiple Mißbildungen des Herzens                                                                                                                    |
| 10      | 135/58      | Fehlen einer Nabelarterie                                                                                                                            |
| 11      | 1135/58     | Ventrikelseptumdefekt und Defekt des rechten Handgelenkes                                                                                            |
| 12      | 247/59      | Aortenisthmusstenose                                                                                                                                 |
| 13      | 899/59      | Offenes Foramen Ovale und Ductus Botalli                                                                                                             |
| 14      | 1039/59     | Hydrocephalus internus                                                                                                                               |
| 15      | 1301/59     | Kammerseptumdefekt des Herzens                                                                                                                       |

## E. Zusammenfassung

=====

1. Einleitend wird über die Genese der kindlichen Mißbildungen berichtet. Nach den heutigen Erkenntnissen kommen dafür 3 Möglichkeiten in Betracht, nämlich Mißbildungen die ausgelöst werden a) durch genbedingte Noxen, b) durch exogene Noxen, c) durch Zusammenwirken von genbedingten und exogenen Faktoren.

Unter den genbedingten Noxen werden insbesondere die neuen Entdeckungen über die Chromosomenaberrationen eingehend besprochen. In diesem Zusammenhang werden der Mongolismus, das Ullrich-Turner-Syndrom (Gonadendysgenese) und das Klinefelter-Syndrom als Krankheitsbilder mit chromosomaler Störung herausgestellt. Die Mißbildungen auf Grund krankhafter Gene (= echte Erb-leiden) und als Folge von Geninkompatibilitäten erfahren ebenfalls eine entsprechende Berücksichtigung.

Unter den exogenen Noxen, die im Zusammenhang mit der Entstehung kindlicher Mißbildungen zu ventilieren sind, wird besonders auf die teratogene Wirksamkeit ionisierender Strahlen eingegangen unter Einbeziehung der Untersuchungsergebnisse an der Bevölkerung, die unmittelbar Atombombenexplosionen ausgesetzt war. Dazu kann festgestellt werden: a) Die Fruchtschädigung ist die beim Menschen einzig bewiesene Form der unmittelbaren Schädigung der Nachkommenschaft und b) die Erbschädigung muß aber auf Grund der Strahlengenetik, besonders im Hinblick auf die weitgehende Übertragbarkeit der Ergebnisse von Tierversuchen auf den Menschen, wohl ebenfalls als eine gesicherte Form der Schädigung der Nachkommenschaft angesehen werden.

2. In Fortsetzung der Untersuchungen von S c h m o l d t über die kindliche Mißbildungshäufigkeit an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen wird über dies-

bezügliche eigene Ergebnisse berichtet und mit denen anderer Autoren verglichen.

a) In den Jahren 1925 - 1959 kamen an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen unter 24 918 Geburten 294 Mißbildungen zur Beobachtung (= 1,18 %).

b) Die höchste Mißbildungsquote fand sich in den ersten Jahren nach dem zweiten Weltkrieg, nämlich von 1945 - 1949. Unter 4 246 Geburten konnten 75 Mißbildungen (= 1,77 %) festgestellt werden. Seit dieser Zeit fiel die Anzahl der Mißbildungen wieder ab. In dem Zeitraum 1950 - 1954 wurden unter 4 545 Geburten 53 mißgebildete Kinder beobachtet (= 1,16 %) und in den Jahren 1955 - 1959 unter 6 351 Geburten 55 Mißbildungen (= 0,86 %).

c) Die neuroektodermalen Mißbildungen, die in den Jahren 1950 - 1954 mit 54,71 % eine sehr hohe relative Häufigkeit aufwiesen, reduzierten sich in den Jahren 1955 - 1959 auf 11,66 %. Der relative Anteil dieser Mißbildungsgruppe in den Jahren 1925 - 1959 beträgt 21,64 %.

3. Unter den 55 Mißbildungen der Jahre 1955 - 1959 fanden sich 45 (= 82 %) in I. bzw. II. HHL und 10 (= 18 %) in Deflexions-Beckenend- und Querlage.

4. Der Blasensprung erfolgte bei diesen 55 Mißbildungen in 21 Fällen (= 48,18 %) vorzeitig, in 9 Fällen (= 16,36 %) frühzeitig und in 20 Fällen (= 36,36 %) rechtzeitig, in 5 Fällen (= 9,10 %) wurde die Blase gesprengt.

5. Unter den 6 351 normalen Geburten (ohne Mißbildungen) der Jahre 1955 - 1959 fand sich der marginale Nabelschnuransatz in 359 Fällen (= 5,65 %).

Unter den 55 Mißbildungen, die im gleichen Zeitraum zur Beobachtung kamen, konnte der marginale Ansatz der Nabelschnur in 10 Fällen (= 18,18 %), also etwa 3 mal so häufig registriert werden.

6. Bauanomalien der Placenten fanden sich im gleichen Material bei den Mißbildungen 6 mal häufiger als bei den Placenten normal gebildeter Kinder.

7. Regressive Veränderungen der Placenten (Infarktbildungen, Kalkeinlagerungen) fanden sich bei den Placenten von Mißbildungen und normal gebildeten Kindern etwa in gleicher Häufigkeit. In dieses Ergebnis sind jedoch alle Placenten eklamptischer und prägeklamptischer Fälle einbezogen.

8. Von den 55 Mißbildungen der Jahre 1955 - 1959 kamen 15 Fälle zur Sektion, von denen in 5 Fällen die Mißbildung äußerlich nicht zu erkennen war. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Sektion eines jeden Kindes, das perinatal ad exitum gekommen ist.

Ich darf mir erlauben, Herrn Priv.-Doz. Dr. J.  
T h o m a s zu danken für die Überlassung des Themas,  
für das Referat und seine stete Hilfsbereitschaft.

Herrn Prof. Dr. R. D y r o f f danke ich für die  
Übernahme des Korreferates.

Fräulein S c h u c h danke ich für die freundliche  
Unterstützung bei der Arbeit in der Bibliothek.



18. Hellbrügge, F.                      Konnatale Toxoplasmose, Verlag  
Bannaschewski, München (1957).
19. Hohlbein, R.                      Dtsch.Gesd.wes. 7 (1952) 281.  
Zbl.Gynäk. 81 (1959) 723.
20. Ingalls, Th.H.                      Amer.J.Dis child 74 (1947) 147.
21. Jacobs, P.A.,                      Nature 183 (1959) 302.  
J.A. Strong
22. Jacobs, P.A., A.G.                      Lancet (1959/I) 710.  
Baikie, W.M. Curt,  
Brown, J.A. Strong
23. Kalter, H.,                      Genetics 37 (1952) 593.  
Fraser, F.C.
24. Krone, H.A.                      Münch.med.Wschr. 38 (1958) 1418.
25. Klebanow, D.,                      Zbl.Gynäk. 73 (1951) 50.  
Hegnauer, H.
26. Knörr, K.                      64. Tagg.Dtsch.Ges.inn.med. Wiesbaden  
(1958).
27. Kühnelt, H.-J.,                      Zbl.Gynäk. 77 (1955) 897.  
P. Rotter-Pool
28. Kepp, R.,                      Med.Klin. 52 (1957) 1489.  
D. Hofmann
29. Landauer, W.                      Amer.Naturalist 91 (1957) 79.
30. Langdon-Down                      Zit. nach Lenz, W., Dtsch.med.Wschr.  
84 (1959) 1811.
31. Lenz, W.                      Dtsch.med.Wschr. 84 (1959) 1814.
32. Lejeune, L.,                      C.r.Acad.Sci. (Paris) 248 (1959)  
M. Gautier,                      602 u. 1721.  
R. Turpin
33. Lelong, M.,                      Arch.franc.pediat. 6 (1949) 231.  
Bornichè, Kreisler,  
Bandy
34. Maurath, J.,                      Klin.Wschr. 24 (1946) 137.  
Hj. Rehn
35. Mey, R.                      Zbl.Gynäk. 80 (1958) 1785.
36. Moore, K.L.                      Lancet (1959/I) 217.

37. Muller, H.J. Zit. nach Fick, K.A., Münch.med.Wschr. 91 (1944) 312.
38. Nachtsheim, H. J.Hered. 41 (1950) 5.
39. Naujoks, H. Mschr.Geburtsh. 82 (1929) 429.  
Arch.Gynäk. 175 (1944) 174.
40. Nicola, P.,  
N. Nigro Minerva pediat. 9 (1957) 1412.
41. Nicolle, C.,  
L. Manceaux Sur un protozoaire nouveau du gondi.  
C.r.Acad.Sci. 148 (1909) 569-572.
42. Nowak, J. Zbl.Gynäk. 72 (1950) 1313.
43. Nürnberger, L. Strahlentherapie 24 (1927) 125.
44. Oster, H. Kinderärztl.Praxis 27 (1959) 28.
45. Penrose Zit. nach Lenz, W., Dtsch.med.Wschr. 84 (1959) 1811.
46. Pfaltz, H. Münch.med.Wschr. 97 (1955) 1697.
47. Rehn, A.T.,  
E.J. Thomas Amer.J.ment.Defic. 62 (1957) 496.
48. Russell, W.L.,  
L.B. Russell,  
J.S. Gower Proc.U.S.Nat.Acad.Sci. 45 (1959)
49. Rübsaamen, H. Naturwiss. 38 (1951) 142.  
Verh.dtsch.Ges.Path. 41 (1958) 257.
50. Sawyer, G.M.,  
A.J. Shafter Amer.J.ment.Defic. 61 (1957) 793.
51. Schwalbe, E. "Morphologie der Mißbildungen"  
Bd.I-III. Verlag Fischer, Jena, 1909.  
Sammlung anat. und physiolog. Vor-  
träge und Aufsätze, 9 (1910).
52. Schmoldt, G. Inaug.Diss. Erlangen (1956).
53. Stockard, Ch.R. Amer.J.Anat. 28 (1921) 115.
54. Thomas, J. Zbl.Gynäk. 82 (1960) 1417.
55. Tjio, H.H.,  
A. Levan Hereditas 42 (1956) 1.





GEDRUCKT BEI LUDWIG MÖLLER ERLANGEN